

METHOD FOR PRODUCING IMIDAZOLE DERIVATIVES OR ACID-ADDITIVE SALTS THEREOF

Publication number: SU1316559

Publication date: 1987-06-07

Inventor: KHAUEL NORBERT (DE); AUSTEL FOLKKHARD (DE);
KHEJDER IOAKHIM (DE); REJFFEN MANFRED (DE);
DIDEREN VILLI (DE)

Applicant: THOMAE GMBH DR K (DE)

Classification:

- International: A61K31/415; A61K31/4184; A61P9/00; C07D235/18;
C07D471/04; C07D473/00; A61K31/415; A61K31/4164;
A61P9/00; C07D235/00; C07D471/00; C07D473/00;
(IPC1-7): A61K31/415; C07D235/18; C07D487/04

- european: C07D235/18; C07D471/04; C07D473/00

Application number: SU19833606327 19830621

Priority number(s): DE19823224512 19820701

Also published as:



EP0098448 (A2)
US4696931 (A1)
US4582837 (A1)
SU1179924 (A1)
JP59027875 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for SU1316559

Abstract of corresponding document: **US4582837**

There are disclosed novel imidazole derivatives of the formula (I) and derivatives of the formula the tautomers thereof, and non-toxic, pharmacologically acceptable addition salts thereof with inorganic or organic acids. The compounds described herein are useful in treating cardiac insufficiency.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (20) 1316559 А3

СО 4 С 07 Д 235/18, 487/04 //
А 61 К 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3606327/23-04

(22) 21.06.83

(31) Р 3224512.2

(32) 01.07.82

(33) DE

(46) 07.06.87. Бюл. № 21

(71) Др. Карл Томэ, ГмбХ (DE)

(72) Норберт Хаузель, Фолкхард Аустель,

Йоахим Хайдер Манфред Рейффен (DE)

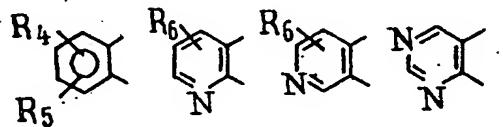
и Вилли Дицерен (NL)

(53) 547.781.785.07(088.8)

(56) Эльдерфильт Р. Гетероцикличес-
кие соединения.. Т. 5. - М.: Иност-
ранная литература, 1960, с. 219.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ИМИДАЗОЛА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ
СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается производ-
ных имидазола, в частности соедине-
ний общей формулы I: $\text{NH}-\text{CB}=\text{CA}-\text{N}=\text{C}-$
 $=\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-(\text{R}_1)=\text{CH}-(\text{R}_2)-\text{CH}=(\text{R}_3)=\text{CH}$,
где А и В совместно означают



R_4 - H, F, Cl, Br, CF₃, CN, CH₃,
OH, OCH₃, NO₂, NH₂,
оксиметил, метоксикарбонил, амино-
карбонил, метиламинокарбонил, ацетил-
амино-, метоксикарбониламино-, ами-
нокарбониламино-, метиламинокарбонил-
амино-, метансульфониламиногруппа;
 R_5 - H, CH₃, CH₃O; R_6 - H, Cl, CH₃;

R_1 - алкансульфонилокси-, трифторм-
етансульфонилокси-, алкансульфонил-

амино-, N-алкилалкансульфониламино-,
трифторметансульфониламино-, N-ал-
килтрифторметансульфониламиногруппа,
алкилсульфенилметил, алкилсульфенил-
метил или алкилсульфонилметил; кар-
бонильная группа, замещенная OH,
алоксилом, амино-, алкиламино- или
диалкиламиногруппой; сульфонильная
группа, замещенная амино-, диалкил-
амино- или морфолиногруппой, в кото-
рых любой алкил содержит 1-2 атома
углерода, NO₂, CN или алкиламиносуль-
фонил с C₁-C₄; R₂ - C₂H₅, CH₃O,
N(CH₃)₂; R₃ - H, CH₃O, или их кислот-
но-аддитивных солей, которые как об-
ладающие способностью снижать кровя-
ное давление могут быть использова-
ны в медицине. Цель - получение бо-
лее активных соединений указанного
класса. Синтез соединений I ведут
циклизацией соединения общей форму-
лы: XNH-CA=CB-NH₂, где А и В указаны
выше; X - H, у - CH=C(C=O)-CH=(R₃)=
=CH-(R₁)-CH=(R₂)=CH или, наоборот,
где радикалы R₁, R₂ и R₃ имеют зна-
чения, указанные выше. Процесс цик-
лизации ведут при умеренном нагре-
вании в зависимости от исходных ве-
ществ, при 50-200°C в присутствии
агента конденсации. Соединения I вы-
деляют в свободном виде либо в виде
кислотно-аддитивных солей. Испытания
соединений I показывают, что они
оказывают влияние на снижение кровя-
ного давления, причем имеют больший
период полураспада, чем известные -
2-(2-метокси-4-метилсульфенилфенил)-
-1Н-имидазо-[4,5-*b*]-пиридин и 8-(3,4-
-диметоксифенил)-пурина. Токсичность:
LD₅₀ 300 мг/кг. 2 табл.

SU
1316559
А3

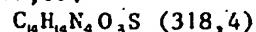
Изобретение относится к способу получения новых производных имидазола, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - синтез новых соединений, обладающих ценными свойствами.

Пример 1. 2-(2'-Метокси-4'-метансульфониламинофенил)-имидазо-[4,5-с]-пиридин.

5,45 г (50 ммоль) 3,4-диаминопиридина и 12,25 г (50 ммоль) 2-метокси-4-метансульфониламинобензойной кислоты вместе растирают в 300 мл хлорокиси фосфора и образующийся 4-амино-3-(2-метокси-4-метансульфониламинобензойламино)-пиридин нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. Избыточную хлорокись фосфора затем отгоняют, в остаток добавляют 500 мл воды и добавлением концентрированного амиака доводят до значения pH 8. Нерастворимые компоненты фильтруют и фильтрат насыщают хлоридом натрия, причем выделяется сырой продукт, который подвергают очистке хроматографией (800 г окиси алюминия, элюент - дихлорметан с 5-10% этинала). Получают 4,8 г (25,2% от теоретического) целевого продукта. Т.пл. > 250°C.

Рассчитано, %: C 52,81; H 4,43; N 17,60.



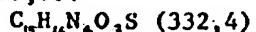
Найдено, %: C 52,61; H 4,63;

N 17,35.

Спектр ^1H -ЯМР ($\text{DMCO-d}_6/\text{CD}_3\text{OD}$), δ, ч/млн: 3,2 (с, 2H); 4,1 (с, 3H); 6,9-7,3 (м, 2H); 7,5-7,8 (м, 1H); 8,2-8,5 (м, 2H); 8,9-9,0 (широкий с, 1H).

Аналогично получают 2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-имидазо-[4,5-с]-пиридин из 3,4-диаминопиридина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламинобензойной кислоты. Выход 19,8% от теоретического, т.пл. > 250°C.

Рассчитано, %: C 54,20; H 4,85; N 16,86.



Найдено, %: C 54,47; H 4,91;

N 16,62.

Спектр ^1H -ЯМР ($\text{DMCO-d}_6/\text{CD}_3\text{OD}$), δ, ч/млн: 3,1 (с, 3H); 3,4 (с, 3H); 4,1 (с, 3H); 6,9-7,3 (м, 2H); 7,5-7,8 (м, 1H); 8,2-8,5 (м, 2H); 8,9-9,0 (широкий с, 1H).

Аналогично также получают 2-(2'-метокси-4'-N-этилметансульфониламинофенил)-имидазо-[4,4-с]-пиридин из 3,4-диаминопиридина и 2-метокси-4-N-этилметансульфониламинобензойной кислоты. Выход 16,9% от теоретического.

Рассчитано, %: C 55,47; H 5,24; N 16,18.



Найдено, %: C 55,58; H 5,31;

N 15,92.

Спектр ^1H -ЯМР ($\text{DCMO-d}_6/\text{CD}_3\text{OD}$) δ, ч/млн: 1,0-1,3 (т, 3H); 3,1 (с, 3H);

15 3,6-4,0 (кв, 2H); 4,1 (с, 3H); 6,9-7,3 (м, 2H); 7,5-7,8 (м, 1H); 8,2-8,5 (м, 2H); 8,9-9,0 (широкий с, 1H).

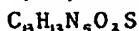
Пример 2. 2-(2'-Метокси-4'-метансульфониламинофенил)-имидазо-[4,5-с]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4'-метансульфониламинобензойной кислоты. Выход 57,3% от теоретического, т.пл. 236-238°C. R_f 0,50 (силикагель, растворитель - метиленхлорид/этанол = 19/1).

Пример 3. 8-(2'-Метокси-4'-метансульфониламинофенил)-пурина.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диаминопиримидина и 2-метокси-4'-метансульфониламинобензойной кислоты. Выход 40,75% от теоретического, т.пл. 237-238°C.

Рассчитано, %: C 48,89; H 4,10; N 21,93; S 10,04.

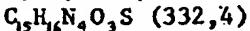


Найдено, %: C 48,81; H 4,37; N 21,88; S 9,95.

Пример 4. 2-[2'-Метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил]-имидазо-[4,5-б]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4'-N-метилметансульфониламинобензойной кислоты. Выход 57,2% от теоретического, т.пл. 238-240°C.

Рассчитано, %: C 54,20; H 4,85; N 16,86; S 9,65.



Найдено, %: C 54,20; H 4,91;

N 16,68; S 9,86.

Пример 5. 8-(2'-Метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-пурина.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диаминопиридинина и 2-метокси-4'-N-метилметансульфониламинобензойной

кислоты. Выход 45,5% от теоретического, т.пл. >250°C.
 Рассчитано, %: C 50,44; H 4,54;
 N 21,01; S 9,62.
 $C_{14}H_{15}N_5O_3S$ (333,4)
 Найдено, %: C 50,15; H 4,77;
 N 20,77; S 9,50.

При мер 6. 2-(3'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из диаминопиридина и 3-метокси-4-метансульфониламинофеновой кислоты. Выход 21,4% от теоретического, т.пл. 250°C.

Рассчитано, %: C 52,81; H 4,43;
 N 17,60; S 10,07.
 $C_{14}H_{14}N_4O_3S$ (318,4)
 Найдено, %: C 52,60; H 4,46;
 N 17,94; S 10,10.

При мер 7. 8-(3'-Метокси-4'-метансульфониламинофенил)-пурин.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диаминопиrimидина и 3-метокси-4-метансульфониламинофеновой кислоты. Выход 11,2% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 48,89; H 4,10;
 N 21,93; S 10,04.
 $C_{13}H_{13}N_5O_3S$ (319,35)

Найдено, %: C 48,31; H 4,45;

N 21,74; S 10,80.

При мер 8. 2-(3'-Метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-c]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 3-метокси-4-N-метилметансульфониламинофеновой кислоты. Выход 38,8% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 54,20; H 4,85;
 N 16,85; S 9,65.

$C_{15}H_{16}N_4O_3S$ (332,39)

Найдено, %: C 54,59; H 5,22;

N 16,57; S 9,55.

При мер 9. 8-(3'-Метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-пурин.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диаминопиридина и 3-метокси-4-N-метилметансульфониламинофеновой кислоты. Выход 9,6% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 50,44; H 4,54;
 N 21,00; S 9,62.

$C_{14}H_{15}N_5O_3S$ (333,38)

Найдено, %: C 50,71; H 5,10;

N 20,58; S 9,59.

При мер 10. 2-(2'-Метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из орто-фенилендиамина и 2-метокси-4-метансульфониламинофеновой кислоты. Выход 23,6% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 56,76; H 4,76;

N 13,24; S 10,10

$C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,38)

Найдено, %: C 56,40; H 4,61;

N 12,96; S 10,27.

При мер 11. 2-(2'-Метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из орто-фенилендиамина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламинофеновой кислоты. Выход 21,7% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 57,99; H 5,17;

N 12,68; S 9,68.

$C_{16}H_{17}N_3O_3S$ (331,40)

Найдено, %: C 57,98; H 4,96;

N 12,79; S 9,53.

При мер 12. 8-(2'-Метокси-4'-N-этилметансульфониламинофенил)-пурин.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диаминопиrimидина и 2-метокси-4-N-этилметансульфониламинофеновой кислоты. Выход 13,8% от теоретического, т.пл. 246-248°C.

Рассчитано, %: C 51,85; H 4,93;

N 20,16; S 9,23

$C_{15}H_{17}N_3O_3S$ (347,41)

Найдено, %: C 51,83; H 4,78;

N 19,90; S 9,46.

Спектр ^1H -ЯМР (DMCO-d₆/CD₃OD), δ, ч./мин: 1,0-1,3 (т, 3H); 3,1 (с, 3H); 3,6-4,0 (кв, 2H); 4,1 (с, 3H); 7,1-7,3 (м, 2H); 8,2-8,4 (д, 1H); 8,8 (с, 1H); 9,0 (с, 1H).

При мер 13. 5-Метокси-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-метокси-ортого-фенилендиамина и 2-метокси-4-метансульфониламинофеновой кислоты. Выход 28,8% от теоретического, т.пл. 195-198°C.

Рассчитано, %: C 55,32; H 4,93;

N 12,10; S 9,23

$C_{16}H_{17}N_3O_4S$ (347,40)

Найдено, %: C 55,54; H 5,34;

N 11,93; S 8,70.

При мер 14. 5-Хлор-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-хлор-ортогофенилендиамина и 2-метокси-4-метансульфониламиnobензойной кислоты. Выход 43,8% от теоретического, т.пл. 230-232°C.

Рассчитано, %: C 51,21; H 4,01; N 11,94; Cl 10,08; S 9,11.

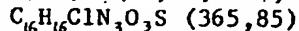


Найдено, %: C 51,27; H 4,02; N 11,87; Cl 10,15; S 9,00.

При мер 15. 5-Хлор-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-хлор-ортогофенилендиамина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламиnobензойной кислоты. Выход 28,8% от теоретического, т.пл. 191-192°C.

Рассчитано, %: C 52,53; H 4,41; N 11,49; Cl 9,69; S 8,76.

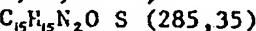


Найдено, %: C 52,95; H 4,52; N 11,45; Cl 9,86; S 8,82.

При мер 16. 2-(2'-Метокси-4'-метилтиометилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4-метилтиометилbenзойной кислоты. Выход 35,1% от теоретического, т.пл. 148-149°C.

Рассчитано, %: C 63,14; H 5,30; N 14,73; S 11,24.



Найдено, %: C 62,72; H 5,53; N 14,47; S 10,84.

При мер 17. 8-(2'-Метокси-4'-метилтиометилфенил)-пуурин.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диаминопиридина и 2-метокси-4-метилтиометилbenзойной кислоты. Выход 31,4% от теоретического, т.пл. 194-196°C.

Рассчитано, %: C 58,72; H 4,93; N 19,57.



Найдено, %: C 58,48; H 4,87; N 19,29.

При мер 18. 2-(2'-Метокси-4'-цианфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин.

3,1 г 2,3-диаминопиридина и 5,0 г 2-метокси-4-цианbenзойной кислоты растирают в 50 мл хлорокиси фосфора и образующийся 2-амино-3-(2-метокси-4-цианbenзоиламино)-пиридин в тече-

ние 0,5 ч нагревают с обратным ходильником. После охлаждения реакционную смесь обрабатывают ледяной водой. Выделившийся осадок промывают водой и в камерной сушилке с циркуляцией воздуха сушат при 60°C. После этой сушки продукт содержит еще 1/2 моль соляной кислоты и 1/2 моль воды. Выход 6,3 г (80% от теоретического), т.пл. 214-216°C (разложение).

Для 0,5 моль HCl и 0,5 моль H₂O:

Рассчитано, %: C 60,59; H 4,18; N 20,19; Cl 6,38.

Найдено, %: C 60,85; H 4,15; N 20,48; Cl 6,35.

При мер 19. 8-(2'-Метокси-4'-цианфенил)-пуурин.

Получают аналогично примеру 18 из 4,5-диаминопиридина (кристаллизат из дигидрохлорида и 1 моль поваренной соли) и 2-метокси-4-цианbenзойной кислоты. Выход 0,7 г (20% от теоретического), т.пл. 271-272°C (из метанола).

Рассчитано, %: C 62,14; H 3,61; N 27,88.

Найдено, %: C 62,34; H 3,69; N 27,62.

При мер 20. 2-(2'-Диметиламино-4'-нитрофенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин.

6,3 г 2-диметиламино-4-нитробензойной кислоты и 5,43 г дигидрохлорида 2,3-диаминопиридина тонко растирают, прибавляют 125 мл хлорокиси фосфора и образующийся 3-амино-2-(2-диметиламино-4-нитробензоиламино)-пиридин в течение 2 ч нагревают с обратным ходильником. Затем избыточную хлорокись фосфора в вакууме отгоняют и в остаток добавляют ледяную воду. Затем нейтрализуют аммиаком. Выделившийся твердый продукт подвергают очистке путем хроматографии на колонне с силикагелем (элюент - сначала метиленхлорид, затем метиленхлорид/этанол = 50:1-25:1). Выход 2,2 г (26% от теоретического), т.пл. 208-210°C.

Рассчитано, %: C 59,36; H 4,63; N 24,72.

Найдено, %: C 59,40; H 4,50; N 25,10.

При мер 21. Гидрохлорид 5-нитро-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазола.

Получают аналогично примеру 1 из 4-нитро-1,2-фенилендиамина и 2-мет-

окси-4-N-метилметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 52,1% от теоретического, т.пл. 241-243°C.

Рассчитано, %: C 46,55; H 4,15; N 13,56; S 7,77; Cl 8,58.

$C_{16}H_{16}N_4O_5S \cdot HC1$ (412,87)

Найдено, %: C 46,75; H 3,94; N 13,68; S 7,72; Cl 8,29.

При мер 22. 5-Метокси-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-метокси-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 33,7% от теоретического, т.пл. 194-196°C.

Рассчитано, %: C 56,49; H 5,30; N 11,63; S 8,87.

$C_{11}H_{12}N_3O_4S$ (361,43)

Найдено, %: C 56,49; H 5,40; N 11,73; S 8,84.

При мер 23. 5-Трифторменил-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-трифторметил-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 6,7% от теоретического, т.пл. 222-225°C.

Рассчитано, %: C 51,12; H 4,04; N 10,52; S 8,02.

$C_{11}H_{16}F_3N_3O_3S$ (399,41)

Найдено, %: C 51,34; H 4,38; N 10,28; S 8,47.

При мер 24. 5-Трифторметил-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-трифторметил-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-метансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 24,9% от теоретического, т.пл. 115-118°C.

Рассчитано, %: C 49,87; H 3,66; N 10,90; S 8,32.

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ (385,33)

Найдено, %: C 49,64; H 3,89; N 10,65; S 8,34.

При мер 25. Диgidрохлорид 5-нитро-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазола.

Получают аналогично примеру 1 из 4-нитро-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-метансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 14,0% от теоретического, т.пл. 240-243°C.

Рассчитано, %: C 39,74; H 4,00; N 12,36.

$C_{15}H_{14}N_4O_5S \cdot H_2O \cdot 2HC1$ (453,33)

Найдено, %: C 39,56; H 4,06;

N 12,40.

При мер 26. 5,6-Диметил-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диметил-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 52,3% от теоретического, т.пл. 235-238°C.

Рассчитано, %: C 60,14; H 5,88;

N 11,69; S 8,92.

$C_{18}H_{21}N_3O_3S$ (359,46)

Найдено, %: C 59,80; H 5,68;

N 11,75; S 8,86.

При мер 27. Семигидрохлорид 5,6-диметил-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазола.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диметил-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4'-метансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 25,6% от теоретического, т.пл. 148-151°C.

Рассчитано, %: C 56,14; H 5,54;

N 11,55.

$C_{11}H_{19}N_3O_3S \cdot 1/2HC1$ (363,67)

Найдено, %: C 56,26; H 5,76;

N 11,68.

При мер 28. Гидрохлорид 5,6-диметокси-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазола.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диметокси-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 21% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 50,52; H 5,18;

N 9,82.

$C_{18}H_{21}N_3O_5S \cdot HC1$ (427,93)

Найдено, %: C 50,30; H 5,10;

N 9,89.

При мер 29. 5,6-Диметокси-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4,5-диметокси-1,2-фенилендиамина и 2-метокси-4-метансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 27,8% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 54,09; H 5,07;

N 11,13.

$C_{11}H_{19}N_3O_5S$ (377,49)

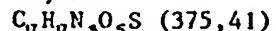
Найдено, %: C 53,84; H 5,32;

N 10,78.

При мер 30. 5-Метоксикарбонил-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-метоксикарбонил-1,2-фенилendiамина и 2-метокси-4-метансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 46,3% от теоретического, т.пл. 246-248°C.

Рассчитано, %: C 54,39; H 4,56; N 11,19.

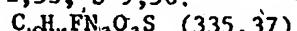


Найдено, %: C 53,98; H 4,72; N 10,93.

Пример 31. 5-Фтор-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

Получают аналогично примеру 1 из 4-фтор-1,2-фенилendiамина и 2-метокси-4-метансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 67,3% от теоретического, т.пл. 254-256°C.

Рассчитано, %: C 53,72; H 4,20; N 12,53; S 9,56.



Найдено, %: C 53,83; H 4,87; N 12,06; S 9,25.

Пример 32. Гидрохлорид 6-хлор-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридина.

Получают аналогично примеру 1 из 5-хлор-2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4-метансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 28,3% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 43,19; H 3,62; N 14,39.

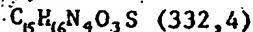


Найдено, %: C 43,34; H 4,05; N 14,80.

Пример 33. 6-Метил-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 5-метил-2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4-метансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 42,2% от теоретического, т.пл. 253-256°C.

Рассчитано, %: C 54,20; H 4,85; N 16,86.



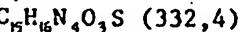
Найдено, %: C 53,91; H 4,97; N 16,51.

Спектр ^1H -ЯМР (DMCO-d₆/CD₃OD), δ, ч./млн: 2,5 (с, 3H); 3,2 (с, 3H); 4,1 (с, 3H); 6,9-7,2 (м, 2H); 7,8 (широкий с, 1H); 8,2-8,4 (м, 2H).

Аналогично получают 6-метил-2-(2'-метокси-4'-N-этилметансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин из 5-метил-2,3-диаминопиридина и

2-метокси-4-этилметансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 42,2% от теоретического, т.пл. 253-256°C.

Рассчитано, %: C 54,20; H 4,85; N 16,86.



Найдено, %: C 53,91; H 4,97; N 16,51.

Спектр ^1H -ЯМР (DMCO-d₆/CD₃OD), δ, ч./млн: 2,5 (с, 3H); 3,2 (с, 3H); 4,1 (с, 3H); 6,9-7,2 (м, 2H); 7,8 (широкий с, 1H); 8,2-8,4 (м, 2H).

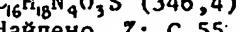
Пример 34. 6-Метил-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 5-метил-2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4-N-метилметансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 46,2% от

теоретического, т.пл. 246-248°C.

Рассчитано, %: C 55,48; H 5,24;

N 16,18; S 9,26.

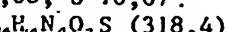


Найдено, %: C 55,26; H 5,28; N 16,35; S 9,14.

Пример 35. 2-(2'-Метокси-5'-метансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 2-метокси-5-метансульфониламинонобензойной кислоты. Выход 14,2% от теоретического, т.пл. >250°C.

Рассчитано, %: C 52,81; H 4,43; N 17,60; S 10,07.



Найдено, %: C 52,73; H 4,63; N 17,25; S 10,79.

Пример 36. 5-Окси-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол.

1,6 г (10 ммоль) 4-окси-1,2-фенилendiамина и 4,9 г (20 ммоль) 2-метокси-4-метансульфониламинонобензойной кислоты растирают в 80 мл хлорокиси фосфора, образующийся 2-амино-1-(2-метокси-4-метансульфониламинофенил)-оксибензил, перемешивая, в течение 90 мин нагревают с обратным холодильником. Затем темный раствор декантируют от нерастворенных компонентов, хлорокись фосфора в вакууме отгоняют и в остаток осторожно добавляют 10 г измельченного льда. Затем при охлаждении нейтрализуют концентрированной соляной кислотой, раствор в вакууме упаривают до объема

4 мл, выделившийся сырой продукт отсасывают и очищают путем хроматографии

фии (250 г силикагеля, элюент - метиленхлорид с 5% этанола). Выход 9,7% от теоретического, т.пл.: разложение при 150°C.

Рассчитано, %: C 54,04; H 4,53;
N 12,60; S 9,62.
 $C_{15}H_{15}N_3O_4S$ (333,38)

Найдено, %: C 54,36; H 4,91;
N 12,31; S 9,77.

П р и м е р 37. 2-(2-Метокси-4-метансульфониламинофенил)-6-оксиимидазо-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диамино-5-ацетоксипиридина и 2-метокси-6-метансульфониламино-бензойной кислоты. Продукт очищают в колонне с силикагелем (элюент - сначала метиленхлорид, затем метиленхлорид/этанол 50:1-9:1). Выход 0,06 г (69% от теоретического), т.пл. 225°C (разложение), масс-спектр: мольная масса 334.

П р и м е р 38. 2-(2'-Метокси-4'-метилтиометилфенил)-имидазо-[4,5-c]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 3,4-диаминопиридина и 2-метокси-4-метилтиометилбензойной кислоты. Выход 15,8% от теоретического.

Рассчитано, %: C 63,13; H 5,30;
N 14,73

$C_{15}H_{15}N_3O_4S$ (285,35)

Найдено, %: C 62,91; H 4,99;

N 14,48.

Спектр ^1H -ЯМР (DMCO-d₆/CD₃OD); δ, ч./млн: 2,1 (с, 3H); 3,7 (с, 2H); 4,1 (с, 3H); 6,9-7,3 (м, 2H); 8,0-8,7 (м, 3H); 9,25-9,35 (широкий с, 1H).

П р и м е р 39. 2-(2'-Метокси-4'-метилтрифторметансульфониламинофенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4-N-метилтрифторметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 12,1% от теоретического, т.пл. > 250°C.

Рассчитано, %: C 46,63; H 3,39;
N 14,50.

$C_{15}H_{15}F_3N_3O_4S$ (386,35)

Найдено, %: C 46,93; H 3,48;

N 14,11.

П р и м е р 40. Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-N-этилтрифторметансульфониламинофенил)-бензимидазола.

Получают аналогично примеру 1 из орто-фенилендиамина и 2-метокси-4-N-этилтрифторметансульфониламинофен-

войной кислоты. Выход 24,7% от теоретического.

Рассчитано, %: C 46,84; H 3,93;
N 9,64.

5 $C_{15}H_{15}ClF_2N_3O_4S$ (435,85)
Найдено, %: C 47,12; H 4,01;

N 9,33.

П р и м е р 41. Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-трифторметансульфониламинофенил)-бензимидазола.

Получают аналогично примеру 1 из орто-фенилендиамина и 2-метокси-4-трифторметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 18,3% от теоретического, т.пл. > 220°C.

Рассчитано, %: C 44,18; H 3,21;
N 10,31.

20 $C_{15}H_{15}ClF_3N_3O_4S$ (407,8)

Найдено, %: C 44,33; H 3,17;
N 10,11.

П р и м е р 42. Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-трифторметансульфониламинофенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридина.

Получают аналогично примеру 1 из 2,3-диаминопиридина и 2-метокси-4-трифторметансульфониламино-бензойной кислоты. Выход 15,1% от теоретического, т.пл. > 220°C.

30 Рассчитано, %: C 41,13; H 2,96;
N 13,71.

35 $C_{15}H_{15}ClF_3N_4O_4S$ (408,8)
Найдено, %: C 40,88; H 2,79;
N 13,52.

Аналогично получают следующие соединения.

2-(2'-Метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 197-198°C.

40 Рассчитано, %: C 56,59; H 4,43;
N 8,80; S 10,07.

45 $C_{15}H_{14}N_2O_4S$ (318,34)
Найдено, %: C 56,40; H 4,43;
N 8,74; S 10,20.

2-(2'-Метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин, т.пл. 208-209°C.

50 Рассчитано, %: C 52,66; H 4,10;
N 13,16; S 10,04.

55 $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ (319,3)
Найдено, %: C 52,41; H 3,98;
N 13,22; S 9,99.

Гидрохлорид 2-(2',4'-диметокси-3'-метансульфонилоксифенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридина, т.пл. 202-206°C (разложение).

Рассчитано, %: C 46,49; H 4,18;
N 10,89; Cl 9,19.

$C_{15}H_{15}ClN_3O_5S$ (385,83)

Найдено, %: C 46,83; H 4,13;
N 11,18; S 9,47.
8-(2'-Метокси-4'-метансульфонил-оксифенил)-пурин, т.пл. 225-227°C.
Рассчитано, %: C 48,75; H 3,78;
N 17,49; S 10,01.
 $C_{13}H_{12}N_4O_4S$ (320,3)
Найдено, %: C 48,52; H 3,72;
N 17,25; S 10,00.
8-(2'-Метокси-4'-этансульфонил-оксифенил)-пурин, т.пл. 195-196°C.
Рассчитано, %: C 50,29; H 4,22;
N 16,76; S 9,59.
 $C_{14}H_{14}N_4O_4S$ (334,4)
Найдено, %: C 50,02; H 4,15;
N 16,59; S 9,83.
2-(2'-Метокси-4'-этансульфонилоксифенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин,
т.пл. 206-209°C.
Рассчитано, %: C 54,04; H 4,54;
N 12,60; S 9,62.
 $C_{15}H_{15}N_3O_4S$ (333,4)
Найдено, %: C 54,11; H 4,59;
N 12,43; S 9,71.
2-(2'-Метокси-3'-метансульфонилоксифенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин,
т.пл. 153-155°C.
Рассчитано, %: C 52,66; H 4,10;
N 13,16; S 10,04.
 $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ (319,3)
Найдено, %: C 52,40; H 3,96;
N 13,17; S 10,04.
8-(2'-Метокси-3'-метансульфонил-оксифенил)-пурин, т.пл. 187-188°C.
Рассчитано, %: C 48,75; H 3,78;
N 17,50; S 10,01.
 $C_{13}H_{12}N_4O_4S$ (320,3)
Найдено, %: C 48,70; H 4,02;
N 17,37; S 10,35.
2-(3'-Метокси-5'-метансульфонил-оксифенил)-пурин, т.пл. 187-188°C.
Рассчитано, %: C 48,75; H 3,78;
N 17,50; S 10,01.
 $C_{13}H_{12}N_4O_4S$ (320,3)
Найдено, %: C 48,70; H 4,02;
N 17,37; S 10,35.
2-(3'-Метокси-5'-метансульфонил-оксифенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин,
т.пл. 225-227°C.
Рассчитано, %: C 52,65; H 4,10;
N 13,15; S 10,04.
 $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ (319,35)
Найдено, %: C 52,86; H 4,32;
N 13,20; S 9,91.
2-(3'-Метокси-4'-метансульфонил-оксифенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин,
т.пл. 235-237°C.
Рассчитано, %: C 52,66; H 4,10;
N 13,16; S 10,04.

14
Найдено, %: C 52,80; H 4,05;
N 13,11; S 10,15.
5-Трифторметил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол,
т.пл. 138-140°C.
Рассчитано, %: C 49,74; H 3,39;
N 7,25; S 8,30.
 $C_{15}H_{13}F_3N_2O_4S$ (386,36)
Найдено, %: C 49,43; H 3,54;
N 7,17; S 8,34.
5-Метокси-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол,
т.пл. 152-154°C.
Рассчитано, %: C 55,16; H 4,63;
N 8,04; S 9,20.
 $C_{16}H_{16}N_2O_5S$ (348,39)
Найдено, %: C 55,38; H 4,78;
N 7,94; S 9,28.
5-Циано-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол,
т.пл. 225-227°C.
Рассчитано, %: C 55,96; H 3,82;
N 12,24; S 9,34.
 $C_{16}H_{15}N_3O_4S$ (343,37)
Найдено, %: C 55,71; H 3,93;
N 12,08; S 9,24.
2-(2'-Метокси-4'-метилсульфонил-метилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин,
т.пл. 224-225°C.
Рассчитано, %: C 56,77; H 4,76;
N 13,24; S 10,10.
 $C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,38)
Найдено, %: C 56,23; H 4,78;
N 12,97; S 9,68.
8-(2'-Метокси-4'-метилсульфонил-метилфенил)-пурин, т.пл. 235-237°C.
Рассчитано, %: C 52,82; H 4,43;
N 17,60.
 $C_{14}H_{14}N_4O_3S$ (318,36)
Найдено, %: C 52,74; H 4,60;
N 16,81.
2-(2'-Метокси-4'-метилсульфинил-метилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин.
Рассчитано, %: C 59,78; H 5,02;
N 10,64.
 $C_{15}H_{15}N_3O_2S$ (301,38)
Найдено, %: C 59,42; H 5,54;
N 11,53.
¹H-NMR-спектр (CDCl₃/CD₃OD), δ,
ч./млн: 2,6 (с, 3H); 4,1 (с, 5H);
6,9-7,4 (м, 3H); 7,8-8,0 (м, 1H);
8,2-8,4 (м, 2H).
8-(2'-Метокси-4'-метилсульфинил-метилфенил)-пурин, R_f 0,18 (силика-гель,
растворитель - метиленхлорид/
этанол = 9:1).
¹H-спектр ЯМР (CDCl₃/CD₃OD), δ,
ч./млн: 2,6 (с, 3H); 4,1 (с, 5H);

15
 7,0-7,3 (м, 2H); 8,3-8,6 (м, 1H);
 8,8-9,1 (м, 2H).
 2-(2'-Метокси-4'-карбоксифенил)-
 имидазо-[4,5-b]-пиридин, т.пл. 309-
 310°C.
 Рассчитано, %: C 62,45; H 4,12;
 N 15,61.
 Найдено, %: C 62,30; H 4,47;
 N 15,60.
 Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-мет-
 оксикарбонилфенил)-имидазо-[4,5-b]-
 пиридина, т.пл. 238-239°C (разложе-
 ние).
 Рассчитано, %: C 56,34; H 4,41;
 N 13,14; Cl 11,09.
 Найдено, %: C 55,96; H 4,50;
 N 13,30; Cl 11,75.
 Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-ами-
 нокарбонилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пи-
 ридина, т.пл. >280°C.
 Рассчитано, %: C 55,18; H 4,30;
 N 18,39; Cl 11,63.
 Найдено, %: C 55,36; H 4,46;
 N 18,29; Cl 11,76.
 2-(2'-Метокси-4'-метиламинокарбо-
 нилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридин,
 т.пл. 263-265°C (из этанола).
 Рассчитано, %: C 63,82; H 5,00;
 N 19,85.
 Найдено, %: C 63,50; H 5,38;
 N 19,59.
 Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-ди-
 метиламинокарбонилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридина, т.пл. 232°C (раз-
 ложение).
 Рассчитано, %: C 57,75; H 5,15;
 N 16,84; Cl 10,85.
 Найдено, %: C 57,50; H 5,46;
 N 16,65; Cl 10,94.
 8-(2'-Метокси-4'-карбоксифенил)-
 пурина, т.пл. >250°C.
 Рассчитано, %: C 57,78; H 3,73;
 N 20,73.
 Найдено, %: C 57,40; H 3,85;
 N 20,84.
 8-(2'-Метокси-4'-аминокарбонилфе-
 нил)-пурина, т.пл. >250°C.
 Рассчитано, %: C 56,86; H 4,50;
 N 25,85.
 Найдено, %: C 57,15; H 4,25;
 N 25,61.
 8-(2'-Метокси-4'-метиламинокарбо-
 нилфенил)-пурина, т.пл. >250°C.
 Рассчитано, %: C 59,36; H 4,63;
 N 24,72.
 Найдено, %: C 58,98; H 4,66;
 N 24,55.
 8-(2'-Метокси-4'-этоксикарбонил-
 фенил)-пурина, т.пл. 210-212°C.

16
 Рассчитано, %: C 60,40; H 4,73;
 N 18,78.
 Найдено, %: C 60,11; H 4,82;
 N 18,87.
 5 Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-ди-
 метиламиносульфонилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридина, т.пл. 205-210°C.
 Рассчитано, %: C 48,84; H 4,65;
 N 15,19; Cl 9,16; S 8,69.
 Найдено, %: C 48,56; H 4,53;
 N 15,09; Cl 9,44; S 8,69.
 Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-ме-
 тиламиносульфонилфенил)-имидазо-[4,5-b]-пиридина, т.пл. 205-207°C
 (разложение).
 Рассчитано, %: C 46,22; H 4,73;
 N 15,40; Cl 9,75; S 8,81.
 Найдено, %: C 46,19; H 4,86;
 N 15,00; Cl 10,08; S 8,52.
 20 Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-ами-
 носульфонилфенил)-имидазо-[4,5-b]-
 пиридина, т.пл. 225°C.
 Рассчитано, %: C 45,82; H 3,85;
 N 16,44; Cl 10,40; S 9,41.
 Найдено, %: C 45,67; H 4,11;
 N 16,24; Cl 10,15; S 9,18.
 8-(2'-Метокси-4'-аминосульфонил-
 фенил)-пурина, т.пл. 270°C (разложе-
 ние).
 30 Рассчитано, %: C 47,21; H 3,63;
 N 22,94; S 10,50.
 Найдено, %: C 46,95; H 3,68;
 N 22,84; S 10,50.
 Гидрохлорид 8-(2'-метокси-4'-ме-
 тиламиносульфонилфенил)-пурина,
 т.пл. 243°C (разложение).
 Рассчитано, %: C 43,88; H 3,97;
 N 19,68; Cl 9,97; S 9,01.
 Найдено, %: C 43,96; H 4,04;
 N 19,67; Cl 9,86; S 8,98.
 40 Гидрохлорид 8-(2'-метокси-4'-ди-
 метиламиносульфонилфенил)-пурина,
 т.пл. 230-234°C.
 Рассчитано, %: C 45,47; H 4,36;
 N 18,94; Cl 9,60; S 8,70.
 Найдено, %: C 45,11; H 4,66;
 N 19,26; Cl 9,24; S 8,43.
 45 8-(2'-Метокси-4'-(4-морфолинил-
 сульфонилфенил)-пурина, т.пл. >250°C.
 Рассчитано, %: C 51,20; H 4,56;
 N 18,66; S 8,54.
 Найдено, %: C 51,00; H 4,56;
 N 18,40; S 8,80.
 50 8-(2'-Метокси-4'-н-бутиламиносуль-
 фонилфенил)-пурина, т.пл. 212-214°C.
 Рассчитано, %: C 53,17; H 5,30;
 N 1,38; S 8,87.
 Найдено, %: C 53,43; H 5,46;
 N 19,00; S 8,51.

- 2-(2'-Диметиламино-4'-метансульфониламинофенил)-имидаzo-[4,5-c]-пиридин, т.пл. 265-267°C.
 Рассчитано, %: C 54,38; H 5,17; N 21,14; S 9,66.
 Найдено, %: C 54,10; H 5,08; N 21,03; S 9,12.
 2-(2'-Диметиламино-4'-метансульфонилоксифенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин, т.пл. 197-199°C.
 Рассчитано, %: C 54,22; H 4,85; N 16,86; S 9,67.
 Найдено, %: C 54,31; H 4,89; N 16,61; S 9,47.
 5-Ацетамино-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 220-222°C.
 Рассчитано, %: C 54,39; H 4,56; N 11,19; S 8,54.
 $C_{17}H_{16}N_2O_3S$ (375,41)
 Найдено, %: C 54,20; H 4,50; N 11,07; S 8,40.
 5,6-Диметил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, выход: 39% от теоретического, т.пл. 175-176°C.
 Рассчитано, %: C 56,02; H 5,53; N 7,69.
 $C_{11}H_{16}N_2O_4S \cdot H_2O$ (364,43)
 Найдено, %: C 56,02; H 5,80; N 6,98.
 2-(2'-Метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-имидаzo-[4,5-c]-пиридин, т.пл. 208-210°C.
 Рассчитано, %: C 52,66; H 4,10; N 13,16.
 $C_{14}H_{13}N_3O_4S$ (319,35)
 Найдено, %: C 52,60; H 4,21; N 13,10.
 5-Метоксикарбонил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 121-123°C.
 Рассчитано, %: C 51,76; H 4,60; N 7,10.
 $C_{11}H_{16}N_2O_6S \cdot H_2O$ (394,42)
 Найдено, %: C 52,03; H 4,56; N 7,14.
 5-Метансульфониламино-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 240°C (разложение).
 Рассчитано, %: C 46,70; H 4,16; N 10,21.
 $C_{16}H_{17}N_3O_6S_2$ (411,47)
 Найдено, %: C 46,63; H 4,25; N 10,16.
 5-Метоксикарбониламино-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 140°C (разложение).

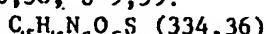
- Рассчитано, %: C 49,87; H 4,67; N 10,26; S 7,83.
 $C_{11}H_{16}N_2O_6S \cdot H_2O$ (409,42).
 Найдено, %: C 50,32; H 4,70; N 10,49; S 7,85.
 5-Метил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 130-133°C.
 Рассчитано, %: C 57,81; H 4,85; N 8,43; S 9,65.
 $C_{16}H_{16}N_2O_4S$ (332,4)
 Найдено, %: C 57,66; H 5,04; N 8,40; S 9,54.
 5-Фтор-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 203-204°C.
 Рассчитано, %: C 53,56; H 3,90; N 8,33; S 9,53.
 $C_{15}H_{15}FN_2O_4S$ (336,35)
 Найдено, %: C 53,40; H 3,97; N 8,75; S 9,61.
 2-(2'-Метокси-4'-трифторметансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 191-193°C.
 Рассчитано, %: C 48,39; H 2,98; N 7,53; S 8,61.
 $C_{15}H_{14}F_3N_2O_4S$ (372,3)
 Найдено, %: C 48,08; H 3,20; N 7,48; S 9,06.
 2-(2'-Метокси-4'-трифторметансульфонилоксифенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин, т.пл. 205-207°C.
 Рассчитано, %: C 45,05; H 2,70; N 11,26.
 $C_{15}H_{16}F_3N_3O_4S$ (373,3)
 Найдено, %: C 45,29; H 2,75; N 11,38.
 8-(2'-н-Пропил-4'-метансульфонилоксифенил)-пурина, т.пл. 214-216°C.
 Рассчитано, %: C 54,20; H 4,85; N 16,86.
 $C_{15}H_{16}N_4O_4S$ (332,4)
 Найдено, %: C 54,45; H 4,77; N 17,00.
 8-(2'-Метокси-4'-трифторметансульфонилоксифенил)-пурина, т.пл. 228-229°C.
 Рассчитано, %: C 41,72; H 2,42; N 14,97.
 $C_{15}H_{15}F_3N_4O_4S$ (374,3)
 Найдено, %: C 41,75; H 2,50; N 15,20.
 8-(2'-Этил-4'-метансульфонилоксифенил)-пурина, т.пл. 237-238°C.
 Рассчитано, %: C 52,81; H 4,43; N 17,60.
 $C_{14}H_{14}N_4O_4S$ (318,4)
 Найдено, %: C 53,00; H 4,39; N 17,70.

- 6-Метил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин, т.пл. 185-187°C.
Рассчитано, %: C 54,04; H 4,54; N 12,60; S 9,62.
 $C_{15}H_{15}N_3O_4S$ (333,4)
Найдено, %: C 54,04; H 4,55; N 12,68; S 9,50.
- 5-Амино-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол 10
Масс-спектр: $M^+ = 333$ (моль-пик).
Рассчитано, %: C 54,04; H 4,54; N 12,61.
 $C_{15}H_{15}N_3O_4S$ (333,38)
Найдено, %: C 53,98; H 4,51; N 12,73
- 5-Окси-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл. 158-160°C.
Рассчитано, %: C 53,88; H 4,22; N 8,38; S 9,59.
 $C_{15}H_{14}N_2O_5S$ (334,36)
Найдено, %: C 54,05; H 4,44; N 8,10; S 9,55.
- 5-Метиламинокарбониламино-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол.
Рассчитано, %: C 52,30; H 4,65; N 14,35; S 8,21.
 $C_{15}H_{18}N_4O_4S$ (390,43)
Найдено, %: C 52,15; H 4,83; N 14,46; S 7,97.
- 5-Аминокарбониламино-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, выход: 34,5% от теоретического.
Рассчитано, %: C 51,06; H 4,18; N 14,54; S 8,32.
 $C_{15}H_{16}N_4O_5S$ (376,40)
Найдено, %: C 50,81; H 4,16; N 14,29; S 8,71.
- 5-Метиламинокарбонил-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол, т.пл. 120-124°C.
Рассчитано, %: C 54,53; H 4,85; N 14,96; S 8,56.
 $C_{15}H_{18}N_4O_4S$ (374,43)
Найдено, %: C 54,21; H 4,97; N 14,87; S 8,28.
- 5-Оксиметил-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазол 50
Рассчитано, %: C 55,32; H 4,93; N 12,10; S 9,23.
 $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ (347,4)
Найдено, %: C 54,95; H 5,22; N 11,79; S 9,14.
- 5-Амино-2-(2'-метокси-4'-N-метилметансульфониламинофенил)-бензимидазол, т.пл. 216-218°C.
Рассчитано, %: C 55,47; H 5,24; N 16,17; S 9,26.
 $C_{16}H_{18}N_4O_4S$ (346,42)
Найдено, %: C 55,22; H 5,38; N 16,00; S 9,24.
- Дигидрохлорид 5-амино-2-(2'-метокси-4'-метансульфониламинофенил)-бензимидазола, т.пл. 215-217°C.
Рассчитано, %: C 44,45; H 4,48; N 13,82; S 7,91; Cl 17,50.
 $C_{15}H_{16}N_4O_3S \cdot 2HCl$ (405,32)
Найдено, %: C 44,08; H 4,71; N 13,92; S 7,80; Cl 17,75.
- 5-Аминокарбонил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол, т.пл.: спекание с 185°C.
2-(2'-Метокси-4'-метилсульфонилметилфенил)-имидаzo-[4,5-c]-пиридин.
'Н-спектр ЯМР ($DMCO-d_6/CD_3OD$), δ , ч./млн: 2,6 (с, 3H); 4,1 (с, 5H); 6,9-7,3 (м, 2H); 8,0-8,7 (м, 3H); 9,3-9,4 (широкий с, 1H).
- 2-(2'-Метокси-4'-метилсульфонилметилфенил)-имидаzo-[4,5-c]-пиридин.
Рассчитано, %: C 56,77; H 4,76; N 13,24.
 $C_{15}H_{15}N_3O_3S$ (317,38)
Найдено, %: C 56,41; H 4,51;
- 30 N 12,78
'Н-спектр ЯМР ($DMCO-d_6/CD_3OD$), δ , ч./млн: 2,9 (с, 3H); 4,1 (с, 3H); 4,4 (с, 2H); 7,0-7,4 (м, 2H); 8,0-8,6 (м, 3H); 9,2-9,3 (широкий с, 1H).
2-(2'-Метокси-4'-карбоксифенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридин, т.пл. 309-310°C.
Рассчитано, %: C 62,45; H 4,12; N 15,61.
Найдено, %: C 62,30; H 4,47; N 15,60.
- Гидрохлорид 2-(2'-метокси-4'-метоксикарбонилфенил)-имидаzo-[4,5-b]-пиридина, т.пл. 238-239°C (разложение).
Рассчитано, %: C 56,34; H 4,41; N 13,14; Cl 11,09.
Найдено, %: C 55,96; H 4,50; N 13,30, Cl 11,75.
- 8-(2'-Метокси-4'-карбоксифенил)-пурин, т.пл. >250°C.
Рассчитано, %: C 57,78; H 3,73; N 20,73.
Найдено, %: C 57,40; H 3,85; N 20,84.
- 8-(2'-Метокси-4'-этоксикарбонилфенил)-пурин, т.пл. 210-212°C.
Рассчитано, %: C 54,04; H 4,54; N 12,61.

Найдено, %: C 53,98; H 4,51;
N 12,73.

5-Окси-2-(2'-метокси-4'-метан-
сульфонилоксифенил)-бензимидазол,
т.пл. 158-160°C.

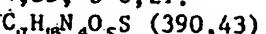
Рассчитано, %: C 53,88; H 4,22;
N 8,38; S 9,59.



Найдено, %: C 54,05; H 4,44;
N 8,10; S 9,55.

5-Метиламинокарбониламино-2-(2'-
метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-
бензимидазол.

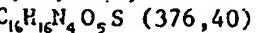
Рассчитано, %: C 52,30; H 4,65;
N 14,35; S 8,21.



Найдено, %: C 52,15; H 4,83;
N 14,46; S 7,97.

5-Аминокарбониламино-2-(2'-меток-
си-4'-метансульфонилоксифенил)-бенз-
имидазол. 20

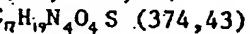
Рассчитано, %: C 51,06; H 4,18;
N 14,54; S 8,32.



Найдено, %: C 50,81; H 4,16;
N 14,29; S 8,71.

5-Метиламинокарбонил-2-(2'-меток-
си-4'-метансульфониламинофенил)-бенз-
имидазол, т.пл. 120-124°C. 30

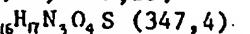
Рассчитано, %: C 54,53; H 4,85;
N 14,96; S 8,56.



Найдено, %: C 54,21; H 4,97;
N 14,87; S 8,28.

5-Оксиметил-2-(2'-метокси-4'-ме-
тансульфониламинофенил)-бензимидазол.

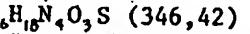
Рассчитано, %: C 55,32; H 4,93;
N 12,10; S 9,23.



Найдено, %: C 54,95; H 5,22;
N 11,79; S 9,14.

5-Амино-2-(2'-метокси-4'-N-метил-
метансульфониламинофенил)-бензимида-
зол, т.пл. 216-218°C. 45

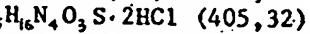
Рассчитано, %: C 55,47; H 5,24;
N 16,17; S 9,26.



Найдено, %: C 55,22; H 5,38;
N 16,00; S 9,24.

Дигидрохпорид 5-амино-2-(2'-мет-
окси-4'-метансульфониламинофенил)-
бензимидазола, т.пл. 215-217°C.

Рассчитано, %: C 44,45; H 4,48;
N 13,82; S 7,91; Cl 17,50



Найдено, %: C 44,98; H 4,71;
N 13,92; S 7,80; Cl 17,75.

5-Аминокарбонил-2-(2'-метокси-4'-
метансульфонилоксифенил)-бензимида-
зол, т.пл.: спекание с 185°C.

Исследуют биологические свойства
следующих соединений:

А - 2-(2'-метокси-4'-цианфенил)-
имида-зо-[4,5-b]-лиридин;

Б - 2-(2'-метокси-4'-аминокарбо-
нилфенил)-имида-зо-[4,5-b]-пи-
ридин;

В - 8-(2'-метокси-4'-цианфенил)-
пурин;

Г - 8-(2'-метокси-4'-аминокарбо-
нилфенил)-пурин;

Д - 2-(2'-метокси-4'-метиламино-
сульфонилфенил)-имида-зо-[4,5-b]-
пиридин;

Е - 8-(2'-метокси-4'-метиламино-
сульфонилфенил)-пурин;

Ж - 2-(2'-метокси-4'-метансульфо-
нилоксифенил)-имида-зо-[4,5-b]-
пиридин;

З - 2-(2'-метокси-4'-метансульфо-
нилоксифенил)-бензимидазол;

И - 8-(2'-метокси-4'-метансульфо-
нилоксифенил)-пурин;

К - 8-(2'-метокси-4'-метансульфо-
ниламинофенил)-пурин;

Л - 2-(2'-метокси-4'-N-метилметан-
сульфониламинофенил)-имида-зо-[4,5-b]-
пиридин;

М - 8-(2'-метокси-4'-N-метилме-
тансульфониламинофенил)-пу-
рин;

Н - 2-(2'-метокси-4'-метансульфо-
ниламинофенил)-бензимидазол

О - 2-(2'-метокси-4'-метилтио-
тилфенил)-имида-зо-[4,5-b]-
пиридин;

П - циано-2-(4'-метансульфонил-
окси-2'-метоксифенил)-бенз-
имидазол;

Р - 5-ацетиламино-2-(4'-метан-
сульфонилокси-2'-метоксифе-
нил)-бензимидазол;

С - 5-амино-2-(4'-метансульфонил-
амино-2'-метоксифенил)-бенз-
имидазол;

Т - 8-(2'-метокси-4'-трифторме-
тансульфонилоксифенил)-пурин;

У - 2-(4'-метансульфониламино-2'-
метоксифенил)-имида-зо-[4,5-b]-
пиридин;

Ф - 2-(4'-метансульфонилокси-2'-
метоксифенил)-имида-зо-[4,5-b]-
пиридин;

X - 5-окси-2-(4'-метансульфониламинометоксифенил)-бензимидазол.

При этом определяют действие на кровяное давление и положительно инотропное действие на наркотизированных кошках.

Исследование подвергаются кошки, наркотизированные пентобарбиталем в виде натриевой соли (40 мг/кг, внутривенно). Животные дышат самопротиввольно. Артериальное кровяное давление измеряют в брюшной аорте. Для определения положительно инотропного действия измеряют давление в левом желудочке сердца и при помощи аналогового дифференцирующего прибора определяют степень сократимости. Исследуемые соединения инициируют в Vena femoralis. В качестве растворителя применяют физиологический раствор поваренной соли или полидиол 200. Каждое соединение дают по меньшей мере трем кошкам в дозе 2 мг/кг (внутривенно).

Результаты опыта даны в табл. I.

Таблица I

Соединение	Доза, мг./кг внутривенно	Увеличение снижения кровяного давления	
		%	мм рт.ст.
A	2,0	+76	-41/-50
B	2,0	+99	-9/-19
C	2,0	+106	-25/-34
D	2,0	+103	-20/-32
E	2,0	+72	-37/-33
F	2,0	+124	-57/-32
G	2,0	+148	-42/40
H	2,0	+94	-24/-36
I	2,0	+89	-18/-50
J	2,0	+79	-27/-35
K	2,0	+77	-30/-42
L	2,0	+69	-37/-47
M	2,0	+72	-18/-30

Продолжение табл. I

Соединение	Доза, мг/кг внутривенно	Увеличение снижения кровяного давления	
		%	мм рт.ст.
5	0	2,0	+73 -24/-26
10	P	2,0	+120 -55/-55
	P	2,0	+78 -12/-32
15	S	2,0	+107 -30/-37
	T	2,0	+48 -16/-32
	U	2,0	+112 -22/-44
20	Φ	2,0	+167 -27/-27
	X	2,0	+85 -8/-28
25	Известные		
	I*	2,0	+35 -5/-6
	II**	2,0	+87 -18/-23
30			

*2-(2-Метокси-4-метилсульфенилфенил)-1Н-имидазо-[4,5-б]-пиридин.

**8-(3,4-Диметоксифенил)-пуурин.

Данные элементного анализа.

2-(2'-Метокси-4'-метансульфониламинофенил)-6-оксимидазо-[4,5-б]-пиридин.

Рассчитано, %: C 50,29; H 4,22; N 16,76.

Найдено, %: C 50,44; H 4,32; N 16,34.

8-(2'-Метокси-4'-метилсульфенилметилфенил)-пуурин.

Рассчитано, %: C 55,61; H 4,67; N 18,53.

Найдено, %: C 55,39; H 4,67; N 18,21.

5-Аминокарбонил-2-(2'-метокси-4'-метансульфонилоксифенил)-бензимидазол.

Рассчитано, %: C 53,18; H 4,18; N 11,63.

Найдено, %: C 53,20; H 4,21; N 11,59.

2-(2'-Метокси-4'-метилсульфенилметилфенил)-имидаzo-[4,5-с]-пиридин.

Рассчитано, %: C 59,78; H 5,02; N 13,94.

Найдено, %: С 59,75; Н 5,08;
N 13,57.
8-(2'-Метокси-4'-аминокарбонил-
фенил)-пурин.

Рассчитано, %: С 56,86; Н 4,50; 5
N 25,85.

Найдено, %: С 57,15; Н 4,25;
N 25,61.

Сравнение данных по активности предлагаемых и известных соединений свидетельствует о том, что не все предлагаемые соединения обладают лучшей активностью по снижению кровяного давления.

Однако период полураспада известных соединений I, II составляет 5 и 4 мин, соответственно, тогда, как период полураспада предлагаемых соединений A-X 15-75 мин.

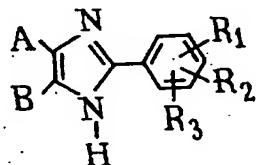
В табл. 2 приведены данные по 20 токсичности соединений (определяют через 14 дн. после орального введения каждого соединения в дозе 300 мг/кг десяти мышам).

Т а б л и ц а 2 25

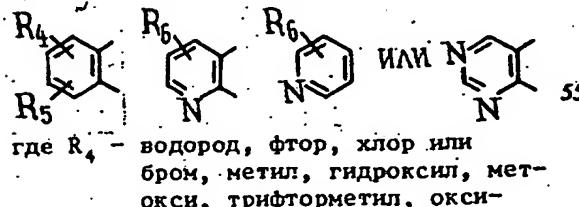
Соединение	LD ₅₀ , мг/кг
A-X	300 (ни одна мышь не умерла)
I	300
II	300

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных имидазола общей формулы 40



где А и В совместно с расположеннымми между ними двумя атомами углерода означают группу формулы



50

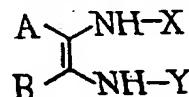
55

метил, циано-, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, нитро-, амино-, ацетиламино-, метоксикарбониламино-, аминокарбониламино-, метиламино-, метилсульфониламино-;

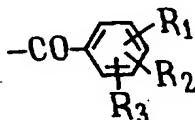
R₅ - водород, метил, метокси; R₆ - водород или хлор, метил; R₁ - алкинсульфонилокси-, трифторметансульфонилокси-, алкансульфониламино-, N-алкилалкансульфониламино-, трифторметансульфониламино-, N-алкилтрифторметансульфониламино, алкилсульфенилметил, алкилсульфонилметил, карбонильная группа, замещенная гидроксидом, алcoxилилом, амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппой, сульфонильная группа, замещенная амино-, диалкиламино- или морфолиногруппой, причем каждая из алкильных частей указанных групп содержит 1 или 2 атома углерода, нитроциано, или алкиламиносульфонил с 1-4 атомами углерода;

R₂ - этил, метоксил, диметиламино;

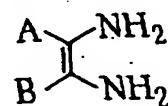
R₃ - водород или метокси, или их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



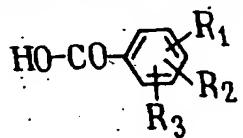
где А и В имеют указанные значения; один из радикалов Х и У - водород, а другой - группа формулы



где R₁, R₂ и R₃ имеют указанные значения, получаемое взаимодействием соединения общей формулы



где А и В имеют указанные значения,
с соединением общей формулы



где R₁, R₂ и R₃ имеют указанные зна-
чения,
подвёргают циклизации при 50-200°С в
присутствии агента конденсации с по-
следующим выщелечением целевогоproduk-
ta в свободном виде или в виде ки-
слотно-аддитивной соли.

Редактор И. Николайчук

Составитель Г. Жукова
Техред В. Кадар

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 2375/58

Тираж 371

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4